

Mezlocillin の胆汁中移行に関する臨床的検討

糸 瀬 薫・古川 正人・中田 俊則・山田 隆平
酒井 敦・前田 滋・森永 敏行・大坪 光次
国立長崎中央病院外科

(昭和 60 年 4 月 8 日受付)

1) 胆石症術後患者 8 例に、半合成ペニシリンである Mezlocillin (MZPC, Baypen®) 2g を点滴静注し、その血中および胆汁中移行濃度を測定した。他剤との Crossover test には Ampicillin (ABPC) 2g を用いた。

2) MZPC の平均血中濃度は、点滴開始 15 分後に最高値 $142.5 \pm 99.0 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $56.4 \pm 20.1 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 $16.9 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ であった。ABPC の平均血中濃度も同様の傾向を示し 15 分後に最高値 $148.2 \pm 110.1 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $46.1 \pm 22.1 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 $9.7 \pm 5.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) MZPC の平均胆汁中濃度は、点滴開始 2 時間後に最高値 $1,136.4 \pm 895.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、3 時間後に $1,008.6 \pm 938.3 \mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持していた。一方、ABPC では 3 時間後に最高値 $20.9 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ を示すにすぎず、全経過中低値であった。

4) MZPC と ABPC の最高胆汁中濃度を同一症例で比較すると、各々の平均値では MZPC の $1,275.7 \pm 980.0 \mu\text{g/ml}$ は、ABPC の $25.5 \pm 20.7 \mu\text{g/ml}$ より高く 15 倍から 528 倍の高い胆汁中濃度を示した。

5) 胆管閉塞状態が長期間持続した症例では、MZPC、ABPC ともに胆汁中移行は非常に低値を示した。

6) MZPC と ABPC の MIC を比較すると、グラム陽性菌では ABPC が優れていたが、胆道感染症に圧倒的に多くみられるグラム陰性菌に対して MZPC の MIC は $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と低く ABPC より優れていた。

なお本剤投与によると思われる自覚的副作用は全例に認めなかった。

感染症における化学療法を合理的に行なうには、まず起炎菌の同定とその薬剤感受性を検索することであり、さらに感染巣内の菌の発育を抑制するに十分な化学療法剤の濃度が得られなければならない、この原則は胆道感染症においても同様である。

MZPC は、西ドイツ、バイエル社医薬中央研究所において、ABPC の側鎖をアシル化することによって新規に半合成されたアシルウレオイドペニシリンである。MZPC は ABPC、CBPC に比較して、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、PC 剤の中では各種細菌産生の β -lactamase に対して安定であり、*P. aeruginosa* にも効く広域 PC 剤の一つとして注目されている。

今回我々は、胆汁中移行の高いといわれるこの Mezlocillin (MZPC) を、同じペニシリン系抗生物質 ABPC と比較することで、胆道感染症に対する治療薬としての意義を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は昭和 58 年 12 月より昭和 59 年 5 月まで当施設において胆道ドレナージを施行した 8 例（胆嚢および総胆管結石症 6 例、肝内結石症 1 例、胃癌転移による閉塞性黄疸 1 例）で、年齢は 49 歳から 82 歳（平均 69 歳）で男性 3 例、女性 5 例であった。術式は胆摘・総胆管摘石および T-tube ドレナージ 6 例、肝外側区域切除および T-tube ドレナージ 1 例、PTC-ドレナージ 1 例である (Table 1)。

MZPC および ABPC の胆汁中移行試験は、術後抗生物質の投与を中止して 7 日目より開始した。MZPC 2g を生理食塩水 100 ml に溶かし 30 分間で点滴静注し、静注開始後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分に採血し、同時に胆汁を T-tube より採取し、 $1/15 \text{ M}$ リン酸 Buffer で 10 倍に希釈した後、 -20°C に凍結保存した。

血清および胆汁中の薬剤濃度測定は検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し寒天平板拡散法 (cup me-

Table 1 Cases of biliary drainage

Case	Age	Sex	Disease	Operation	T.B.	GOT	GPT	Al-P	γ -GTP
1	69	♂	Cholecyst -choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	0.8	11	26	7	5.8
2	82	♀	Cholecyst -choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	0.5	14	9	5	2.3
3	75	♀	Cholecyst -choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	0.3	22	25	7	4.1
4	49	♀	Cholecyst -choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	0.8	37	39	8	4.6
5	75	♀	Choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	0.9	38	45	37	45.3
6	72	♂	Choledocholithiasis	Cholecystectomy T-tube drainage	1.0	80	154	24	24.5
7	68	♀	Intrahepatic cholelithiasis	Left lobectomy T-tube drainage	0.5	135	163	13	12.9
8	58	♂	Obstructive jaundice	PTC-drainage	6.9	36	20	20	27.3
					mg/dl	iu/l	iu/l	KAU	iu/l

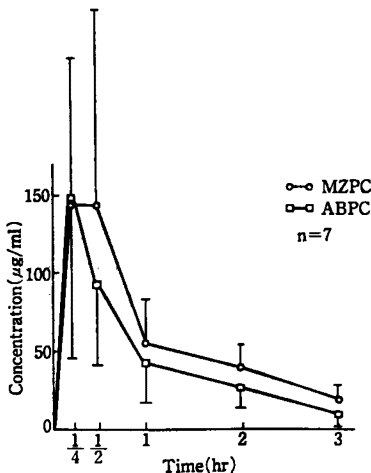
thod) にて測定した。

他剤との Crossover test では ABPC を用い、その 2g を点滴静注し、MZPC と同様に行ない、その測定間隔は 2〜3 日とした。また胆汁中の細菌同定と MIC 測定のために抗生剤点滴前の胆汁を嫌気ポーターに採取し日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。

II. 成績

T-tube 施行 7 例の MZPC 2g 点滴静注開始後の平均

Fig. 1 Mean serum concentration of MZPC and ABPC after 2g intravenous drip injection —Crossover—



血中濃度は点滴開始 15 分後に最高値 $142.5 \pm 99.0 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に $56.4 \pm 20.1 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間後に $16.9 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ であり、ABPC の平均血中濃度に比較し持続時間が長い傾向にあったが統計学的有意差はなかった (Fig. 1)。

一方、T-tube 施行 7 例の MZPC の平均胆汁中濃度は点滴開始後急速に上昇し、2 時間後に最高値 $1,136.4 \pm 895.4 \mu\text{g/ml}$ を示して 3 時間後にも $1,008.6 \pm 938.3 \mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持していた。ABPC の平均胆汁中濃度は 3 時間後に最高値 $20.9 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ を示すにすぎず、全経過中明らかに低値であった (Fig. 2)。

Fig. 2 Mean biliary excretion of MZPC and ABPC after 2g intravenous drip injection —Crossover—

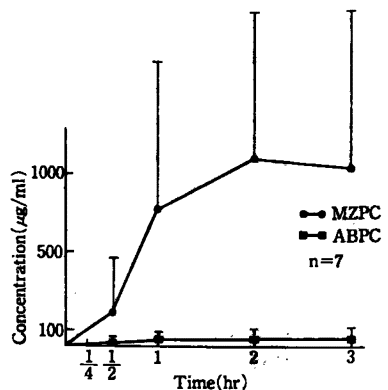
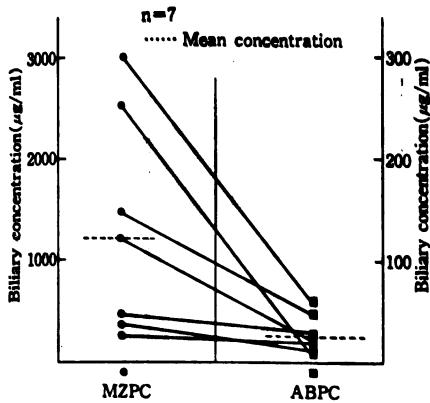


Fig. 3 Difference of maximum biliary concentration of MZPC and ABPC



T-tube 症例 7 例において MZPC と ABPC の最高胆汁中濃度 (Fig. 3) を同一症例で比較すると、全例 MZPC で著明な高値 (最高値 2,940 $\mu\text{g/ml}$) を示し、MZPC は ABPC の 15 倍から 528 倍の胆汁中移行濃度を示した。

しかし MZPC や ABPC でも胆汁中移行の極端に低い症例がみられた。Table 2 の症例 8 は、胃癌転移による胆外閉塞性黄疸に対し PTC-ドレナージを施行したものである。MZPC も ABPC も血中濃度に比較し胆汁中濃度が極端に低く、PTC-ドレナージにて胆汁流出はみら

Table 3 MIC of MZPC and ABPC on isolated organisms ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	ABPC	MZPC
<i>S. epidermidis</i>	3.13	3.13
	3.13	6.25
<i>S. xylois</i>	0.1	1.56
	0.1	1.56
<i>S. haemolyticus</i>	0.2	0.78
<i>S. faecalis</i>	0.39	3.13
<i>S. intermedius</i>	0.78	1.56
	0.78	6.25
<i>E. coli</i>	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>100	25
	>100	50
<i>P. aeruginosa</i>	>100	12.5
	>100	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	>100	25
	>100	100
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	>100	>100
	>100	25
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	12.5	12.5

(10⁶ cells/ml)

れるものの黄疸の軽減しなかった症例である。

Table 3 は抗生剤の点滴静注前に胆汁より分離同定した細菌と、各々 10⁶/ml 接種による MZPC と ABPC の MIC を示した。分離した細菌は延べ 18 株 (グラム陽性

Table 2 Concentration of MZPC and ABPC in T-tube bile after intravenous drip infusion

(Bioassay)

Case No.	Hepatic function	Drug	Biliary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
			$\frac{1}{4}$ hr.	$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.
1	Normal	MZPC 2g	—	—	—	1,270	1,200
		ABPC 2g	—	—	30	48	39
2	Normal	MZPC 2g	—	—	28.5	290	420
		ABPC 2g	—	0.05	2	13	28
3	Normal	MZPC 2g	7.3	430	1,890	2,480	1,670
		ABPC 2g	0.08	3.1	0.46	0.86	4.7
4	Slightly disordered	MZPC 2g	—	90	1,140	825	290
		ABPC 2g	—	10.5	18	5.2	1.8
5	Slightly disordered	MZPC 2g	—	—	250	360	220
		ABPC 2g	—	—	6.3	5.9	3.0
6	Slightly disordered	MZPC 2g	—	0.38	78	300	320
		ABPC 2g	—	0.38	3.3	10.5	7
7	Slightly disordered	MZPC 2g	230	1,000	1,880	2,430	2,940
		ABPC 2g	—	—	9.1	42	63
8	Obstructive jaundice	MZPC 2g	—	—	—	1.7	1.35
		ABPC 2g	—	—	0.37	—	—

Table 4 Clinical isolates according to the year from biliary organisms

(1978~1983)

Biliary organism		54	55	56	57	58	Total	%	
G (-)	<i>E. coli</i>	16	27	56	57	56	212	26.7	650 (81.9%)
	<i>Klebsiella</i>	17	27	46	39	37	166	20.9	
	<i>Pseudomonas</i>	20	18	34	15	5	92	11.6	
	<i>Enterobacter</i>	8	9	19	21	16	73	9.2	
	<i>Serratia</i>	3	5	7	5	4	24	3.0	
	<i>Citrobacter</i>	1	0	10	1	5	17	2.1	
	<i>Proteus</i>	3	2	11	9	4	29	3.7	
	other GNB	7	8	4	6	12	37	4.7	
G (+)	<i>S. aureus</i>	3	4	2	9	5	23	2.9	124 (15.6%)
	<i>S. epidermidis</i>	4	12	5	10	7	38	4.8	
	<i>S. faecalis</i>	1	3	10	14	18	46	5.8	
	<i>S. viridans</i>	2	4	3	0	0	9	1.1	
	other GPC	0	2	1	5	0	8	1.0	
An	<i>B. fragilis</i>	0	1	1	0	5	7	0.9	11 (1.4%)
	<i>Eubacterium</i>	1	1	0	0	0	2	0.3	
	<i>Clostridium</i>	0	0	2	0	0	2	0.3	
	<i>Candida</i>	0	0	0	5	4	9	1.1	
Total		86	123	211	196	178	794	100	

Table 5 Sensitivity of clinical biliary organism to antibiotics

(1978~1983)

Drugs	Strains <i>E. coli</i> (278)	<i>Klebsiella</i> (196)	<i>Pseudomonas</i> (65)	<i>Enterobacter</i> (142)	<i>S. aureus</i> (11)	<i>S. epidermidis</i> (6)
ABPC	37%	10%	0%	21%	100%	0%
SBPC	77	26	53	47	100	0
MZPC	75					
C E Z	95	90		21	100	
C E T	80	100		0	100	
C M Z	100	88	0	17	100	
C P Z	95	100	50	69	100	100
GM	100	100	64	82		
T O B	100	100	62	100		
AMK	100	100	58	80		
CP	67	100	0	71	100	0

菌 8 株, グラム陰性菌 9 株, 嫌気性菌 1 株) で, これらに対する MZPC と ABPC の MIC を比較すると, グラム陽性菌では ABPC が低い, グラム陰性菌では MZPC が低かった。

III. 考 察

胆道感染は, ビリルビン系石の生成機転に大きく関与

していることは多くの機会に報告されてきたが²⁾, コレステロール系石の生成に際しても, 胆嚢炎の存在が主な前提要因と考えられている³⁾。これら胆管炎ないし胆嚢炎の起炎因子としては, 胆汁中細菌が最も重要であり, 起炎菌の同定とその薬剤感受性を検索することが必要である。

最近の我々の施設における昭和 54 年度から昭和 58 年度までの胆汁中細菌の年度別分離株数をみると (Table 4), 全体で 794 株分離され, その中でグラム陰性菌が 650 株 (81.9%) であり, 細菌別では *E. coli* が 212 株 (26.7%) と最も多く, 次いで *Klebsiella*, *P. pseudomonas*, *Enterobacter* と諸家の報告^{4,5,6)} とほぼ同様の成績であった。嫌気性菌は 11 株 (1.4%), 真菌は 9 株 (1.1%) であったがこれらの菌は昭和 57 年度から分離されており, 繰り返す胆道感染症に抗生剤の投与を実施する場合は注意が必要である。

しかし胆道感染症においてはグラム陰性菌が主役であり, 特に *E. coli*, *Klebsiella* に対して感受性のある薬剤が第一選択剤として投与されるべきであろう。

そこで胆汁中細菌に対する薬剤の感受性について我々の施設における昭和 54 年度から昭和 58 年度までの胆汁中分離株数について検討を加えた (Table 5)。胆汁中分離株数の多いグラム陰性菌 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) とグラム陽性菌 (*Staphylococcus*) の薬剤感受性を (+++) でもって有効として検討すると, 胆汁中移行の良好といわれる PC 系薬剤⁷⁾ の感受性は低く, 逆に胆汁中移行が低いといわれるアミノグリコシド系薬剤⁷⁾ の感受性は高かった。

一方, 今回我々が胆汁中移行濃度を検索した MZPC は, *E. coli* に対し 75% の感受性を示し, MIC は 1.56, 25 $\mu\text{g/ml}$ (Table 3) と低値を示した。我々の検索した検定菌株は数が少ないために今後の臨床的な感受性の検討を要すると思われるが五島⁸⁾, 西野⁹⁾, 石山¹⁰⁾, 柴田¹¹⁾, 石井¹²⁾ らの基礎的および臨床的評価においては MZPC は, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などのグラム陰性菌に対し他の PC 系薬剤よりも感受性, 抗菌力ともに優れているとされている。

先にも述べたように, 胆道感染症の治療薬剤としては細菌に対する感受性ととも, 胆汁中へ良好に移行する薬剤の選択が必要である。

T-tube 留置の 7 症例においては最高胆汁中濃度は, 1,275.7 \pm 980.0 $\mu\text{g/ml}$ と ABPC の 25.5 \pm 20.7 $\mu\text{g/ml}$ に比較し極めて高い値を示し, さらに長時間胆汁中に高濃度を維持したがこれは諸家の報告¹⁰⁻¹²⁾ と一致し, MZPC は PC 系薬剤の中でも胆汁中移行の極めて高い抗生剤であることが示された。

肝障害の程度を小林らの分類に従って, 正常群 (症例 1, 2, 3) と軽度障害群 (症例 4, 5, 6, 7) に分けて薬剤の胆汁中へ移行度を検討したが, 両群ともに, MZPC の胆汁中移行は良好であり, その間に, 有意差は認められなかった。

しかし, 症例 8 のように胆管閉塞状態が長期に持続し

た症例では胆汁移行の良好な MZPC でも非常な低値を示した。これは胆汁の腸肝循環の遮断により胆汁酸プールが減少したため¹⁴⁾ と考えられ, したがって閉塞性黄疸に胆道感染が存する場合には, 抗生剤の胆汁移行の低下していることを考慮しておく必要がある。しかしながら, この低下は, 胆汁酸の経口投与により改善するといわれている¹⁴⁾。

また細菌に対する薬剤の効果は感受性とともその MIC も重要な要素である。MZPC の MIC をみると (Table 3) 菌株数は少ないがグラム陽性菌では ABPC よりも高い MIC であるが, 胆道感染症の大部分を占めるグラム陰性菌では低い MIC を示し, 諸家の報告⁸⁻¹²⁾ でも ABPC, CBPC より優れており抗菌力で有効性が発揮できるものと思われた。

副作用に関しては, 発疹・発熱などのアレルギー症状や GOT, GPT 上昇などの肝機能障害は本試験では 1 例もみられなかった。

(本論文の要旨は昭和 59 年 6 月 4 日~6 日第 32 回日本化学療法学会総会・札幌にて発表した。)

文 献

- MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 横 哲夫: ビリルビン石灰石の成因をめぐって。日本消化器病学会雑誌 67: 671, 1970
- 三宅 博: 胆石症。現代外科学大系 38B: 3~92, 1971
- 品川長夫: 消化器外科と抗生物質。臨床外科 37: 1501~1507, 1982
- 谷村 弘: 消化器外科と抗生物質。臨床外科 37: 1515~1520, 1982
- WACHA, H. & E. B. HELM: Efficacy of antibiotics in bacteriobilia. J. Antimicrob. Chemother. 9 (Suppl. A): 131~137, 1982
- 品川長夫: 胆道感染症。臨床医 7: 1029~1033, 1977
- 五島 隆智子, 小川正俊, 金子康子, 他: Mezlocillin の細菌学的検討。Chemotherapy 27(1): 1~16, 1979
- 西野武志, 平井芳美, 中沢昭二: Mezlocillin に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27(1): 17~36, 1979
- 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 他: 外科における Mezlocillin の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性と臨床応用について。Chemotherapy 27(1): 325~334, 1979
- 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 他: 外科領域における Mezlocillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(1): 336~342, 1979
- 石井哲也, 横山 隆, 岸 明宏, 他: 外科領域における Mezlocillin の基礎的ならびに臨床的検

- 討。Chemotherapy 27(1): 352~356, 1979
- 13) 玉沢佳巳: バイペンの内科領域における臨床的治療効果—胆道感染症を中心として。Prog. Med. 3: 927~932, 1983
- 14) 小林辰章, 谷村 弘, 黄 文芳, 他: Mezlocillin の胆汁中移行の胆嚢組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 37(4): 597~604, 1984
- 15) HELM, E. B.; D. WARBS, H. GUNDLACH, B. BEYER, F. HAGENMEULLER & W. STILLE: Klemm- und Konzentrationsbestimmung unter Mezlocillin in der Galle bei Gallenweniginfektion. Dtsch. Med. Wochenschr. 106: 1087~1090, 1981
- 16) GUNDERT-REMY, U.; D. FORSTER, P. SCHACHT & E. WEBER: Kinetics of mezlocillin in patients with biliary t-tube drainage. J. Antimicrob. Chemoth. 9 (Suppl. A): S 65~S 75, 1982

CLINICAL STUDIES WITH MEZLOCILLIN IN THE BILIARY DISEASE

KAORU ITOSE, MASATO FURUKAWA, TOSHINORI NAKATA, RYUHEI YAMADA,
ATUSHI SAKAI, SHIGERU MAEDA, TOSHIYUKI MORINAGA and
MITSUJI OHTSUBO

The Department of Surgery, National Nagasaki-Chuo Hospital

1) The concentration of mezlocillin (MZPC) in serum and bile was estimated after drip infusion of 2 g of the drug in 8 patients, who have performed cholecystectomy, choledochotomy and T-tube drainage for gallstone diseases or PTC-drainage. Administration of ampicillin (ABPC) 2 g was compared by the crossover method.

2) After 2 g drip infusion of MZPC, the mean serum concentration was $142.5 \pm 99.0 \mu\text{g/ml}$ at 15 min, $56.4 \pm 20.1 \mu\text{g/ml}$ at one hour, $16.9 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ at 3 hours. The maintenance period of serum concentration was inclined to be equal in MZPC with in ABPC.

3) After 2 g drip infusion of MZPC, the mean bile concentration reached to $1,136.4 \pm 895.4 \mu\text{g/ml}$ in 2 hours and it was maintained as high as $1,008.6 \pm 938.3 \mu\text{g/ml}$ even after 3 hours. On the other hand, after 2 g drip infusion of ABPC, the mean bile concentration was only $20.9 \pm 21.7 \mu\text{g/ml}$ in 3 hours and was low level in the progress.

4) As compared with the highest concentration of MZPC and ABPC in same patient, the mean bile concentration of MZPC ($1,275.7 \pm 980.0 \mu\text{g/ml}$) was about 50 times higher than that of ABPC ($25.5 \pm 20.7 \mu\text{g/ml}$).

5) Minimum inhibitory concentration (MIC) of ABPC in the group of gram-positive cocci was from 0.1 to $3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC of MZPC in that group was from 0.78 to $6.25 \mu\text{g/ml}$. But MIC of ABPC in the group of gram-negative bacilli was from 0.78 to over $100 \mu\text{g/ml}$, MIC of MZPC in that group was from 1.56 to $100 \mu\text{g/ml}$. The value in MZPC was lower than that in ABPC at gram-negative bacilli.

No side effects was seen in all patients.